

Subject: Solicitud Beca EMNIM ADACAP 2021

From: SEMNIM-ADACAP-Beca-2021 - To: webmaster@semnim.es, presidencia@semnim.es, vicepresidencia@semnim.es, secretaria@semnim.es, vicesecretaria@semnim.es, tesoreria@semnim.es, vicesecretaria@semnim.es, grupos.trabajo@semnim.es,

Nombre: Pilar

Apellidos: Paredes Barranco

Correo-e: pparedes@clinic.cat

Número de socio: 476

DNI: 43444886W

Servicio y Centro de Trabajos: Servicio de Medicina Nuclear; Core Biología Molecular; Servicio de Ginecología; Servicio de Genética Molecular. Hospital Clínic Barcelona.

CVN (modelo oficial FECYT en pdf): <https://semnim.es/wp-content/uploads/elementor/forms/6078b27d18766.pdf>

Equipo investigador: nombres y filiación: IP: Pilar Paredes (pparedes@clinic.cat). Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínic Barcelona

IC:

Joan Anton Puig (japuig@clinic.cat). Core Biología Molecular, Hospital Clínic Barcelona

David Fuster (dfuster@clinic.cat). Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínic Barcelona.

Aida Niñerola (ninerola@clinic.cat). Ingeniería Biomédica. Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínic Barcelona

Ariel Glickman (glickman@clinic.cat). Servicio de Ginecología, Hospital Clínic Barcelona

Mireia Potrony (potrony@clinic.cat). Genética Molecular, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic Barcelona

Nuria Carreras (ncarreras@clinic.cat). Servicio de Ginecología, Hospital Clínic Barcelona

Marta Tormo (tormo@clinic.cat). Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínic Barcelona

Título del Proyecto: Correlación de los parámetros volumétricos de la PET/TC con [18F]FDG con la concentración libre de DNA y las fracciones de tamaño de los fragmentos de DNA en el cáncer de ovario avanzado

Introducción: El cáncer de ovario es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico (1), siendo el cáncer epitelial de ovario (CEO) el subtipo histológico más frecuente. Se trata de una neoplasia con una clínica insidiosa e inespecífica, por lo que la mayoría de casos se diagnostican en estadios avanzados, cuando ya ha habido una diseminación peritoneal y linfática de la enfermedad. En estos casos, la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) con [18F]FDG (PET/TC FDG) es una herramienta de estadificación esencial para valorar la diseminación abdominal y a distancia del CEO. Puede modificar la conducta terapéutica en un 34-60% de los casos debido a la superioridad de esta prueba para identificar lesiones peritoneales, ganglionares y supradiafragmáticas (2)

En la práctica habitual, se mide la actividad metabólica en la PET/TC FDG mediante el valor máximo de captación estandarizada (SUVmax, del inglés maximum standardized uptake value) dentro de un área o volumen de interés. Sin embargo, en los últimos años los parámetros volumétricos derivados de la PET/TC, como el volumen metabólico tumoral (MTV) y la glicolisis total de la lesión (TLG), han demostrado que reflejan la carga tumoral mejor que el SUVmax, ya que valoran la actividad metabólica de todo el tumor teniendo en cuenta el volumen total de la enfermedad (3,4).

En los últimos años, se han descrito diversas alteraciones genéticas y epigenéticas implicadas en la carcinogénesis del CEO. En 2004, Kurman y Shih proponen una nueva clasificación del CEO basada en el análisis morfológico, molecular y genético del tumor, que se correlaciona con la expresión clínica del mismo (5). Determinadas alteraciones genéticas se han correlacionado con la respuesta a tratamientos biológicos (6,7), por lo que, guías clínicas como la de la National Comprehensive Cancer Network recomiendan caracterizar molecularmente el CEO en estadios avanzados (8).

Aunque en la práctica clínica, la mayoría de estudios moleculares se realizan sobre muestras de tejido tumoral, la obtención de las cuales presenta las limitaciones propias de cualquier procedimiento invasivo. En los últimos años, se han desarrollado estrategias de biología molecular que permiten analizar ADN o ARN procedente de las células tumorales y que se encuentran en sangre periférica, forjando así el concepto de biopsia líquida (9). La biopsia líquida ha abierto las puertas a un abordaje no invasivo para obtener información diagnóstica, pronóstica y sobre la respuesta al tratamiento de los tumores sólidos.

La detección de ADN libre circulante en sangre periférica (cfDNA) es una de las principales estrategias de biopsia líquida aplicadas en cáncer de ovario. La lisis de las células tumorales y no tumorales resulta en la liberación de fragmentos cfDNA en la sangre periférica. El ADN circulante que proviene de las células tumorales (ctDNA) representa una fracción total del cfDNA. Los niveles de cfDNA son significativamente mayores en pacientes con cáncer en comparación con pacientes sanos (10). Varios estudios han intentado

establecer el papel del cfDNA y del ctDNA en el diagnóstico, seguimiento y valoración de respuesta al tratamiento del cáncer de ovario. Un metaanálisis que incluye 9 estudios realizados en 467 pacientes con cáncer de ovario y 407 controles determinó una sensibilidad del cfDNA para el diagnóstico del CEO de 70% con una especificidad del 90% (11). Capizzi et al. objetivaron que los niveles de cfDNA permiten discriminar entre las pacientes con CEO antes y después del tratamiento, sugiriendo la posible utilidad del cfDNA en el seguimiento posquirúrgico de las pacientes con CEO (12).

Hasta la fecha, los análisis de cfDNA se han centrado mayoritariamente en obtener la información cualitativa (detección de mutaciones específicas provenientes del tumor) y otras características cuantitativas o estructurales han sido poco exploradas. El cfDNA está compuesto por moléculas de diferentes tamaños de longitud. La longitud de los fragmentos de cfDNA depende en parte del mecanismo de liberación del mismo. Procesos de apoptosis producen mayoritariamente fragmentos entre 160-180 pares de bases (pb). Dicha longitud corresponde al tamaño del ADN enrollado alrededor de un nucleosoma más el fragmento adicional entre dos nucleosomas. Los procesos de apoptosis también puede producir fragmentos mayores de cfDNA correspondientes a dinucleosomas (332 pb), trinucleosomas (498 pb) o polinucleosomas. Por otro lado, la necrosis, digiere de forma inespecífica la cadena de ADN lo que produce fragmentos de cfDNA típicamente mayores de 10000 pb.

El estudio del patrón de fragmentos del cfDNA, o fragmentómica, es un campo de investigación en crecimiento. Varios estudios sugieren que los fragmentos de ADN liberados por los tumores son más cortos en comparación con los liberados por las células no tumorales (14–16) sin embargo, el significado clínico de la longitud de los fragmentos de cfDNA en pacientes con cáncer es prácticamente inexplorado. Un estudio reciente de nuestro grupo sugiere que la concentración de cfDNA y la fracción de fragmentos cortos de cfDNA son un reflejo de la actividad metabólica del tumor evidenciada en el PET/TC en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado (17). Hasta la fecha, no se ha analizado la asociación entre las características del cfDNA y los parámetros volumétricos del FDG PET/TC en cáncer de ovario.

Por otro lado, el cfDNA está compuesto por material genético nuclear (cntDNA) y mitocondrial (cmtDNA). Recientemente, ha despertado un gran interés el papel de ambos componentes como biomarcadores en pacientes oncológicos. En términos generales, los pacientes con cáncer presentan niveles más elevados de cntADN y niveles más bajos de cmtADN que los individuos sanos o pacientes con otras patologías (18-21). La tendencia general es que en los pacientes oncológicos los niveles de cmtADN tienden a ser más bajos en los estadios iniciales e incrementan gradualmente a medida que el tumor alcanza estadios más avanzados (22). Por lo que la cantidad de cntADN y el cmtADN así como establecer su ratio en una muestra de plasma podría ser un biomarcador universal en pacientes oncológicos.

El presente proyecto pretende investigar las asociaciones entre la concentración de cfDNA y la fracción de fragmentos cortos de cfDNA y varios parámetros volumétricos del PET/TC en una cohorte única de pacientes con CEO en estadio avanzado.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Cancer Today (powered by GLOBOCAN 2018). IARC CancerBase No. 15. 2018. p. Internet Database.
2. Risum S, Loft A, Høgdall C, et al. Standardized FDG uptake as a prognostic variable and as a predictor of incomplete cytoreduction in primary advanced ovarian cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2011;50(3):415–9.
3. Gallicchio R, Nardelli A, Venetucci A, et al. F-18 FDG PET/CT metabolic tumor volume predicts overall survival in patients with disseminated epithelial ovarian cancer. *Eur J Radiol*. 2017;93:107–113.
4. Suppiah S, Chang W, Hassan H, et al. Systematic review on the accuracy of positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography/magnetic resonance imaging in the management of ovarian cancer: Is functional information really needed? *World J Nucl Med*. 2017;17:21–26.
5. Shih IM, Kurman RJ. Ovarian Tumorigenesis: A Proposed Model Based on Morphological and Molecular Genetic Analysis. *American Journal of Pathology*. 2004.
6. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016;37(32):2968–73.
7. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1274–84.
8. Armstrong DK, Alvarez RD. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer - NCCN Evidence Books Version 2.2019 – September 17, 2019. *NCCN Clin Pract Guidel Oncol*. 2019;
9. Palmirotta R, Lovero D, Cafforio P, et al. Liquid biopsy of cancer: a multimodal diagnostic tool in clinical oncology. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2018. 10:1758835918794630.
10. Cheng X, Zhang L, Chen Y, Qing C. Circulating cell-free DNA and circulating tumor cells, the “liquid biopsies” in ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research*. 2017;10:75.
11. Zhou Q, Li W, Leng B, et al. Circulating cell free DNA as the diagnostic marker for ovarian cancer: A

systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016; 11: e0155495.

12. Capizzi E, Gabusi E, Grigioni AD, et al. Quantification of free plasma DNA before and after chemotherapy in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Diagnostic Mol Pathol*. 2008; 17:34-8.

13. Bronkhorst AJ, Ungerer V, Holdenrieder S. The emerging role of cell-free DNA as a molecular marker for cancer management. *Biomol Detect Quantif*. 2019;17(100087).

14. Underhill HR, Kitzman JO, Hellwig S, et al. Fragment Length of Circulating Tumor DNA. *PLoS Genet*. 2016;12:1–24.

15. Mouliere F, Robert B, Peyrotte E, et al. High fragmentation characterizes tumour-derived circulating DNA. *PLoS One*. 2011;6(9):e23418.

16. Jiang P, Chan CWM, Chan KCA, et al. Lengthening and shortening of plasma DNA in hepatocellular carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112:E1317–25.

17. Gonzalez de Aledo-Castillo JM, Casanueva-Eliceiry S, Soler-Perromat A, et al. Cell-free DNA concentration and fragment size fraction correlate with FDG PET/CT-derived parameters in NSCLC patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;doi: 10.1007/s00259-021-05306-2.

18. Sundquist K, Sundquist J, Hedelius A, et al. Diagnostic potential of circulating cell-free nuclear and mitochondrial DNA for several cancer types and nonmalignant diseases: A study on suspected cancer patients. *Mol Carcinog*. 2020;59(12):1362-1370.

19. Spindler KL, Appelt AL, Pallisgaard N, et al. Cell-free DNA in healthy individuals, noncancerous disease and strong prognostic value in colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2014;135(12):2984-2991.

20. Kohler C, Radpour R, Barekati Z, et al. Levels of plasma circulating cell free nuclear and mitochondrial DNA as potential biomarkers for breast tumors. *Mol Cancer*. 2009;8:105.

21. Meddeb R, Dache ZAA, Thezenas S, et al. Quantifying circulating cell-free DNA in humans. *Sci Rep*. 2019;9(1):5220.

22. Afrifa J, Zhao T, Yu J. Circulating mitochondria DNA, a non-invasive cancer diagnostic biomarker candidate. *Mitochondrion*. 2019;47:238-243.

23. Podlesniy P, Trullas R. Biomarkers in Cerebrospinal Fluid: Analysis of Cell-Free Circulating Mitochondrial DNA by Digital PCR Methods *Mol Biol*. 2018;1768:111-126

Objetivos: HIPÓTESIS

Existe una asociación entre la carga tumoral determinada a través de los parámetros volumétricos de la PET/TC FDG con el tamaño de los fragmentos de cfDNA y con la concentración de ctDNA en el cáncer de ovario.

OBJETIVOS

1. Valorar si existe asociación entre la carga metabólica tumoral corporal (total) determinada por parámetros volumétricos (wbMTV, wbTLG) de la PET/TC FDG y la concentración de cfDNA;

2. Valorar si existe mayor asociación entre la carga metabólica tumoral correspondiente a la carcinomatosis (carMTV, carTLG) que al resto de estructuras corporales y la concentración de cfDNA;

3. Valorar si existe asociación entre la carga metabólica tumoral corporal determinada por parámetros volumétricos (wbMTV, wbTLG) de la PET/TC FDG y las fracciones de los fragmentos de cfDNA;

4. Valorar si existe mayor asociación entre la carga metabólica tumoral correspondiente a la carcinomatosis (carMTV, carTLG) que al resto de estructuras corporales y las fracciones de los fragmentos de cfDNA.

Metodología: METODOLOGÍA

Estudio prospectivo, no aleatorizado, unicéntrico de un año de duración. Se incluirán 30 pacientes con sospecha CEO avanzado definidas con los siguientes criterios de inclusión:

1) cáncer epitelial de ovario confirmado histológicamente mediante biopsia tipo histológico epitelial seroso de alto grado, endometriode o indiferenciado;

2) sospecha de estadio avanzado, determinada por líquido ascítico en el hemiabdomen superior visualizado en ecografía o TC abdominal previo, implantes peritoneales fuera de la pelvis, ganglios linfáticos sospechosos por pruebas de imagen, lesiones sugestivas de metástasis extraabdominales en pruebas de imagen (hepática, esplénica, pulmonar, pleural, ósea, etc...) o derrame pleural en ausencia de otra causa;

3) mayores de 18 años

Se considerarán criterios de exclusión:

1) histología: tumores epiteliales de células claras, tumores epiteliales mucinosos, tumores no epiteliales, tumores epiteliales borderline, tumores epiteliales serosos de bajo grado;

2) neoplasia previa o sincrónica;

3) haber recibido tratamiento de quimioterapia previo;

4) embarazo o período de lactancia;

5) ausencia de consentimiento informado.

Se realizará un estudio PET/TC FDG y determinación de cfDNA en sangre periférica a todas las pacientes antes de la cirugía de estadificación y en las pacientes que sean candidatas a quimioterapia neoadyuvante (se calculan

10 pacientes aproximadamente), se añadirá una segunda determinación tras el tercer ciclo de tratamiento, antes de la eventual cirugía de intervalo.

De todos los individuos se obtendrá el consentimiento informado.

PET/TC FDG

Se realizará estudio PET/TC FDG según la rutina clínica habitual, en un tomógrafo híbrido Biograph mCT (Siemens, USA), siguiendo un periodo de ayuno de al menos 6 horas, con una concentración de glucosa en sangre inferior a 180 mg/dL y tras guardar reposo de 60 minutos tras la inyección endovenosa de 0.11 mCi/Kg de [¹⁸F]FDG. Se incluirán en la exploración los segmentos corporales desde la base del cráneo hasta medio muslo.

Tras la adquisición, se valorarán las imágenes por dos especialistas independientes. Se delimitará un volumen de interés (VOI) en cada lesión con captación patológica en las imágenes PET con corrección de atenuación, asegurando la completa inclusión de todas las lesiones en los planos coronal, sagital y axial. Se considerará una lesión patológica aquella con captación metabólica superior a la de los tejidos adyacentes, no justificada por la captación o eliminación fisiológica del trazador. Se calcularán los valores de captación estandarizada máximo (SUV_{max}) y medio (SUV_{mean}).

Determinación de parámetros volumétricos (MTV y TLG). Se valorarán nuevamente por dos especialistas independientes, utilizando una estación de trabajo MIM Vista (MIM Software Inc., Cleveland, OH). Ante cualquier discrepancia se alcanzará el consenso para la delimitación de la lesión. Para obtener los valores de MTV, se delimitará el contorno de los márgenes de la lesión delimitados por el umbral de SUV_{max} del 40%, según la literatura más abundante en el cáncer de ovario (cita Han 2018), que se calculará de forma automática por el software MIM. La TLG se calculará de forma automática como el MTV de cada lesión multiplicado por su SUV_{mean}.

Se obtendrán valores de MTV y TLG corporal (wbMTV, wbTLG) a partir de la suma de cada valor de VOI. Teniendo en cuenta las vías de diseminación de la enfermedad, se calcularán los parámetros volumétricos de los siguientes grupos: carcinomatosis, enfermedad supradiaphragmática y metástasis a distancia (carMTV, carTLG, supMTV, supTLG y metMTV, metTLG).

Extracción del ADN libre circulante (cfADN) en plasma

Durante la ejecución del proyecto se obtendrá un total de 40 muestras de plasma. El cfADN total en plasma se obtendrá a partir de una extracción de sangre periférica siguiendo las recomendaciones pre-analíticas actuales (Meddeb R, Pisareva E, Thierry AR. Clin Chem. 2019;65(5):623-633) las cuales recomiendan realizar una doble centrifugación del plasma obtenido para asegurar la calidad de la muestra. Posteriormente se procederá a la extracción del cfADN el cual se almacenará a -20^a C hasta la realización de los estudios moleculares.

Determinación total de la concentración de cfDNA y de la fracción de tamaño de los fragmentos de cfDNA. La concentración del cfDNA eluido se medirá utilizando un fluorómetro Qubit 4. El análisis semicuantitativo de la fracción del tamaño de los fragmentos se determinará mediante electroforesis utilizando un Bioanalyzer Agilent 2100 y Agilent High Sensitivity DNA. El software Bioanalyzer Agilent 2100 se utilizará para obtener la fracción de cfDNA y el tamaño medio medido por electroferograma con los siguientes rangos: 100-250 pares de bases (pb) (fragmentos cortos) y 250-700 pb (fragmentos medios). Los investigadores que determinarán las fracciones del tamaño de los fragmentos serán ciegos a los datos clínicos de los pacientes.

Cuantificación del ADN circulante mitocondrial y del ADN circulante nuclear en plasma:

Miembros del grupo investigador solicitante de la propuesta ha desarrollado un método para cuantificar el ADN mitocondrial circulante (cmtADN) y ADN nuclear circulante (cntADN) a partir de una muestra de plasma (50 μ l) mediante ddPCR directa. Los métodos de extracción del cmtADN pueden añadir un sesgo en cuanto a la cantidad inicial de moléculas en el plasma. Para evitar dicho sesgo, se realizará una ddPCR directa en el plasma procesado, sin necesidad de realizar una extracción previa. El método es una modificación del protocolo publicado por Petar Podlesniy et al. (23). El método se basa en la cuantificación absoluta de dos genes nucleares de copia única (TBP1 y TEFM) y dos regiones del genoma mitocondrial (7S-86pb y 7S-92pb). La cuantificación simultánea de dos genes nucleares y mitocondriales permite controlar la presencia de posibles deleciones y/o duplicaciones génicas.

En todas las muestras del estudio, se analizarán 50 μ l de plasma procesado con reactivos que permiten la deslipidación de la muestra y la solubilización del ADN. Posteriormente, se cuantificarán los dos genes nucleares y las dos regiones del genoma mitocondrial utilizando primers custom y el reactivo EvaGreen (Bio-Rad) el cual es un colorante de unión al ADN de doble cadena que permite su cuantificación tras la amplificación. Además, se usarán enzimas de restricción específicas para ADN genómico y mitocondrial, para mejorar el rendimiento de la reacción.

Análisis y valoración de los datos recogidos

Todos los datos recogidos serán introducidos y analizados en una base de datos del software estadístico SPSS (SPSS®, Inc, Chicago, III) versión 24.0. Se utilizará el test Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para la comparación entre las variables categóricas y un test t de Student o test de Mann Whitney para las variables

cuantitativas.

Las correlaciones entre los parámetros volumétricos y la concentración de cfDNA y de las fracciones de los fragmentos se realizarán a través del coeficiente de correlación de Spearman o de Pearson. Se considerará significativa una diferencia cuando exista un valor de p menor a 0,05.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con la Good Clinical Practice (GCP), los principios de la declaración de Helsinki y de acuerdo con el Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO). Se solicitará aprobación por el comité ético de la institución. No se considera que exista un potencial conflicto ético, ya que el estudio PET/TC FDG se realiza según rutina habitual y la determinación en sangre periférica se realiza en el momento de la obtención de muestras para el manejo asistencial de la paciente.

Resultados preliminares (si los hubiera): No disponemos de resultados preliminares. Sin embargo, hemos realizado un estudio de similares características en cáncer de pulmón, que ha sido publicado recientemente en el European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. En este estudio, se incluyeron 53 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) a quienes se les realizó biopsia líquida y estudio PET/TC con [18F]FDG previos al tratamiento.

Se observó correlación positiva entre la concentración de cfDNA y la enfermedad metabólica extrapulmonar (pleura, hígado, hueso), medida con parámetros volumétricos (MTV y TLG) ($r^2=0.36$ y 0.35 , respectivamente, $p = 0.009$).

Se encontró mayor concentración de cfDNA en pacientes con metástasis hepáticas.

Se encontró mayor fracción de fragmentos cortos de cfDNA en los pacientes con metástasis pleurales y hepáticas.

Concluimos que la fracción de tamaño de los fragmentos de cfDNA y la concentración de cfDNA refleja la carga tumoral en el CPCNP y abre la puerta a terapias personalizadas.

Potencial impacto de los futuros hallazgos: Se trata de un estudio piloto que pretende determinar si existe asociación o no entre la carga tumoral, determinada a través de los parámetros volumétricos de la PET/TC FDG, y concentración de ctDNA o fragmentos cortos de cfDNA; por lo que los resultados no tendrán impacto clínico directo sobre las pacientes. Sin embargo, de confirmarse dicha asociación, se podrían plantear estudios de supervivencia basados en la determinación de ctDNA y cfDNA en función de la carga metabólica tumoral.

Carta del Jefe de Servicio (pdf): <https://semnim.es/wp-content/uploads/elementor/forms/6078b27d18a81.pdf>

Presupuesto: La realización de la PET/TC FDG forma parte de la rutina asistencial en nuestro centro, por lo que no supone un coste añadido.

La determinación de los parámetros cuantitativos y estructurales del cfDNA no se realizan de forma asistencial por lo que se precisa una partida económica para llevar a cabo dichos estudios moleculares.

A) Coste Estudios moleculares (N=40 muestras):

- Extracción del cfDNA total (incluye costes de obtención muestra de sangre periférica mediante tubos STRECK y reactivos necesarios para extracción de cfDNA) 40 euros/muestra 1600 euros
 - Determinación total de la concentración de cfDNA y de la fracción de tamaño de los fragmentos de cfDNA 25 euros/muestra. 1000 euros
 - Cuantificación del cmtADN y cntADN en muestras de plasma mediante ddPCR (incluye costes de sondas, reactivo mastermix, enzimas restricción, fungible plástico, aceite mineral y el coste de uso del equipo ddPCR) 40 euros/muestra 1600 euros
- Total fungibles 4200 euros

B) Análisis estadísticos 1000 euros

C) Difusión de resultados (gastos de publicación en revistas de alto impacto bibliométrico) 2000 euros

Total proyecto 7200 euros

¿Ha solicitado o disfruta de alguna otra beca o ayuda?: No

En caso afirmativo, ¿cuál es la cuantía de la misma? (€): 0

Fecha: 15 abril, 2021

Time: 23:39

Page URL: <https://semnim.es/formulario-de-solicitud-de-la-beca-semnim-adacap-2021/>

User Agent: Mozilla/5.0 (Windows NT 10.0; Win64; x64) AppleWebKit/537.36 (KHTML, like Gecko)

Chrome/89.0.4389.128 Safari/537.36

Remote IP: 47.61.68.33

Powered by: Elementor

